

# Facilitating shared decision making with a patient decision aid for choosing a treatment for multiple sclerosis

Citation for published version (APA):

Kremer, I. (2020). *Facilitating shared decision making with a patient decision aid for choosing a treatment for multiple sclerosis: guiding stakeholders through a forest of criteria*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint. <https://doi.org/10.26481/dis.20200827ik>

## Document status and date:

Published: 01/01/2020

## DOI:

[10.26481/dis.20200827ik](https://doi.org/10.26481/dis.20200827ik)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Patients with multiple sclerosis (MS) can experience various physical, cognitive and mental symptoms, which substantially affect quality of life. Advances in disease-modifying drug (DMD) treatment for MS provide patients with new opportunities to delay disease progression. Twelve different DMDs are currently available for the relapsing-remitting course of MS (RRMS) in the Netherlands; four are also available for clinically isolated syndrome (CIS), and more DMDs are expected to enter the market in the coming years. The increasing number of available drugs makes choosing the right DMD more complex, especially since the DMDs have different characteristics in terms of effects and treatment burden. Moreover, the choice for a DMD is preference-sensitive: there is no obvious “best” choice. Particularly for those with MS, where both the symptoms and the possible DMDs are so various, the patient’s preferences for the treatment options should be taken into account. This requires the patient’s active participation in the decision making process: a shared decision should be made. Shared decision making is a collaborative process between the healthcare professional and the patient; the patient is informed by the healthcare professional about the disease characteristics, prognosis and the treatment options, so that he/she can form preferences for the treatment options, and these preferences can be incorporated in the decision. Patient decision aids are designed to support this process. To ensure the quality of the developmental process and the patient decision aids, the International Patient Decision Aid Standards recommends the following steps for development: 1) scoping the patient decision aid; 2) forming a steering group of experts; 3) assessing patients’ informational needs according to patients and healthcare professionals; 4) reviewing and synthesizing clinical evidence for treatment options; 5) developing a prototype; 6) testing the comprehensibility and usability of the prototype (alpha pilot test), and 7) testing the feasibility of implementing the patient decision aid (beta pilot test).

Part I of this dissertation aimed to develop and pilot test a patient decision aid to support patients with RRMS or CIS and their healthcare professionals in making a shared decision about treatment with DMDs, following the recommended steps by the the International Patient Decision Aid Standards.

**Chapter 2** addresses the assessment of patients’ informational needs according to patients. Understanding what information about DMDs patients take into consideration when choosing a DMD contributes to the selection of information for the patient decision aid. Consecutive actions were undertaken to identify characteristics of DMDs that influence patients’ decisions for treatment and to prioritize these characteristics according to their importance. Three focus groups with RRMS patients (N=19) were performed. A nominal group technique was used in these focus groups to obtain a complete list of DMD characteristics that could be considered during the decision making process. Afterwards, a best-worst scaling survey was developed to prioritize the characteristics. In this survey, patients were presented with 17 choice tasks. In each choice task, patients were asked to answer which characteristic from a list of five characteristics they found most and least

important to consider when having to make the treatment decision. The characteristics' mean relative importance scores (RISs) were calculated.

Twenty-seven characteristics, which were identified in the focus groups, were included in the best-worst scaling survey. RISs were highest for the effect on disease progression (mean RIS: 9.64, 95% confidence interval: [9.48-9.81]), quality of life (RIS: 9.21 [9.00-9.42]), relapse rate (RIS: 7.76 [7.39-8.13]), severity of side effects (RIS: 7.63 [7.33-7.94]) and relapse severity (RIS: 7.39 [7.06-7.73]). Differences in RIS per characteristic were found in patient subgroups such as prior experience with DMD use. Explorative subgroup analyses showed statistically significant higher RIS for side effect-related characteristics for patients who had no experience in using DMDs, in comparison with experienced patients ( $p < .001$ ). This study shows that, on average, patients valued effectiveness and unwanted effects as most important to consider when making the decision for a DMD, but there is heterogeneity in patient preferences.

In **Chapter 3**, the perspective of healthcare professionals (neurologists and MS nurses) on the information about DMDs needed in the patient decision aid was also assessed as healthcare professionals may not adequately predict the patient's preferences. Therefore, this study also compared the healthcare professionals' perspective with the patients' perspective obtained in Chapter 2. Multivariable linear regression analyses were used to compare the RIS per characteristic according to the different perspectives. According to the 27 neurologists and 33 nurses, safety of the DMD (mean RIS (standard deviation): 9.29 ( $\pm 0.92$ )) was the most important DMD characteristic in the treatment decision, closely followed by effect on disability progression (RIS: 9.27 ( $\pm 1.58$ )), quality of life (RIS: 9.19 ( $\pm 0.83$ )) and relapse rate (RIS: 8.89 ( $\pm 0.88$ )). Little difference was found between the perspectives of neurologists and MS nurses, but comparing their perspective with the patients' perspective showed that the RIS for safety was significantly lower in the patient group ( $b = -2.59$ ,  $p < .001$ ). Accordingly, this study suggests that, overall, neurologists and nurses agree about the importance of DMD characteristics, and that in general the MS patients' perspective is similar, with the exception of the relative importance of safety.

The systematic development of the patient decision aid is further described in **Chapter 4**. The online patient decision aid was designed and intended to support patients with RRMS or CIS with regard to DMDs labelled for MS in the Netherlands. A steering group consisting of neurologists, MS nurses, patient representatives and experts in the development of patient decision aids was formed and consulted during the development. A web-based format was selected to enable incorporation of the approach of multi-criteria decision analysis (MCDA) in the patient decision aid. MCDA can relieve the cognitive burden of weighting many different potentially conflicting characteristics of many different treatment options. Based on personal and medical information entered in the patient decision aid, a selection of DMDs suitable for the individual patient is made. Additionally, the patient selects which DMD characteristic he/she wants to consider in the decision and weighs the characteristics by rating the importance. The characteristics available for patients to select

in the patient decision aid are based on the results of the best-worst scaling surveys described in **Chapters 2 and 3**. Results of an extensive literature review on the effects and burdens of the DMDs, validated within the steering group, were incorporated into the patient decision aid to describe the different DMD options according to the characteristics. The patient decision aid compares the weights of the characteristics to the performance of the available DMDs, resulting in a ranking of DMDs from most to least matching the patient's preferences. Moreover, the patient is able to compare the performance of a DMD on a specific characteristic to the other DMDs.

The patient decision aid was then alpha pilot tested with MS patients and healthcare professionals in three rounds of interviews (**Chapter 4**). Both patients and healthcare professionals were positive about potential use of the patient decision aid for supporting the decision making process, but also reported points for improvement concerning the content and framing, the weighting methods for the importance of characteristics, and the presentation of the results of the patient decision aid. Adaptations were made accordingly. Further development of the patient decision aid is still needed regarding the verification of the rankings made by the decision aid, including the influence of uncertainty about effect estimates, and improving understandability of the patient decision aid through evaluation of health literacy and adaptation of the delivery of the patient decision aid. Moreover, beta pilot testing to assess the feasibility of implementation in clinical practice should be performed next before implementation of the tool in clinical practice.

Part II of this dissertation aimed to inform the design of web-based health services for MS, such as self-monitoring applications and patient decision aids, and research into these services.

In **Chapter 5**, the potential cost-effectiveness of shared decision making for RRMS in comparison with usual care from a societal perspective over a lifetime was explored in an early-stage economic evaluation. A previously developed state transition model that evaluates the cost-effectiveness of a range of DMDs for RRMS in comparison with best supportive care was adapted to model three potential effects of shared decision making: 1) a change in initial DMD chosen; 2) an increase in the patient's persistence to the chosen DMD; and 3) an increase in adherence to the chosen DMD. One-way and probabilistic sensitivity analyses of a scenario that combined the three effects were conducted to evaluate the robustness of the results. A threshold analysis was further conducted to estimate at which costs SDM per patient may be, for it to be cost-effective. Each effect separately and all three effects combined resulted in increased quality-adjusted life years (QALYs) and costs for shared decision making in comparison with usual. The increase in utilization of DMDs was the primary cost driver. The combined scenario resulted in 1.12 QALYs gained and €20,009 increased health state costs. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was €17,875 per QALY gained. For a threshold of €50,000 per QALY, shared decision making was 98.5% likely to be cost-effective, but the ICER was sensitive to changes in drug prices, risk of disease progression, the discount rate and the perspective taken. For

shared decision making to be cost-effective, the intervention could maximally cost €23,639 for a threshold of €50,000 per QALY. We concluded that shared decision making has the potential to be cost-effective for supporting patients' choices between DMDs. Of the three assumed effect, the cost-effectiveness is most influenced by a reduction in the discontinuation rates. With new initiatives being explored to increase the uptake of shared decision making, this study informs clinicians and policy decision makers about the potential economic value of such investments. Moreover, this study shows that obtaining real-world data on long-term treatment discontinuation after shared decision making is needed.

**Chapter 6** focused on optimizing direct-to-patient research via web-based questionnaires. Since MS patients are in general relatively active online, online self-assessment during trials would be feasible, resulting in the efficient collection and processing of data. Missing data or delayed reporting of data by patients may negatively affect the quality of study results. Data from the Dutch MS study were analysed to investigate patients' adherence to a self-assessment schedule with low-frequency long questionnaires versus a high-frequency short questionnaire. The 36-item MS Impact Profile (MSIP) questionnaire and the 54-item MS Quality of Life-54 (MSQoL-54) questionnaire measured, respectively, (perceived) disabilities and health-related quality of life at 6-month intervals. The 2-item Medication and Adherence (MA) questionnaire measured medication and adherence to DMDs at 1-month intervals. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was administered once via telephone by an experienced nurse. For both the self-assessment schedules, completion adherence (i.e. percentage of patients who completed all the questionnaires in the first 2 years) and interval adherence (i.e. the percentage of patients who completed all the questionnaires within a set time frame) were calculated. We also assessed whether there was a relationship between adherence and the timing of EDSS assessment. Over a 2-year period, no difference was found in the proportion of patients completing all scheduled assessments between the two less frequent long questionnaires (perceived disabilities and HRQoL) and the more frequent short questionnaire, but patients completed the low-frequency long questionnaires more often (85.5%) within a predefined time frame than the high-frequency short questionnaire (25.5%). If a nurse administered the EDSS within 6 months after baseline, completion adherence was higher than if the EDSS was administered later (OR 1.810, 95% CI 0.999-3.280), suggesting that long-term completion adherence in direct-to-patient studies may be positively affected if patients are personally contacted by a member of the research team regarding early in the study.

The last chapter of this dissertation (**Chapter 7**) summarizes the main findings, and discusses the methodological considerations. Moreover, implications for further development and research into the patient decision aid and implications for clinical practice and policy are discussed. Overall, this dissertation described the systematic and rigorous development of a patient decision aid for DMDs for MS. However, further development and research into its effects is warranted, starting with optimization of the content and delivery of the decision aid and a beta pilot test to optimize implementation strategy of the patient

decision aid. These studies should be followed by a (cost-) effectiveness study to establish the value for clinical practice and provide grounds for wide implementation.







## Samenvatting

Patiënten met multiple sclerose (MS) kunnen verschillende lichamelijke, cognitieve en mentale symptomen van hun ziekte ervaren. Deze symptomen hebben een aanzienlijke invloed op de kwaliteit van leven van deze patiënten. Door ontwikkeling van ziektemodulerende medicijnen voor MS kan verergering van de ziekte vertraagd worden. Momenteel zijn er in Nederland 12 verschillende ziektemodulerende medicijnen beschikbaar voor de relapsing-remitting vorm van MS (RRMS); vier van deze medicijnen zijn ook beschikbaar voor klinisch geïsoleerd syndroom (*clinically isolated syndrome*, CIS). Naar verwachting zullen er in de komende jaren meer nieuwe medicijnen beschikbaar komen. Dit groeiend aantal ziektemodulerende medicijnen maakt de keuze voor een medicijn ter behandeling van MS gecompliceerd. Dit komt met name door de verscheidenheid in eigenschappen van deze medicijnen, dat wil zeggen de positieve en negatieve consequenties van de behandeling. Bovendien is de keuze voor een ziektemodulerend medicijn ook afhankelijk van de voorkeuren van de individuele patiënt. Dit betekent dat er niet één duidelijk “beste” keuze bestaat. Met name voor MS, waarbij er zoveel verscheidenheid is in zowel de symptomen die patiënten ervaren als in de medicijnen die beschikbaar zijn, is het van belang om de voorkeuren van de patiënt mee te nemen in het maken van een keuze. Dit vraagt om actieve participatie door de patiënt in het keuzeproces: Samen Beslissen met de zorgverlener.

Samen Beslissen is een gezamenlijk proces tussen de zorgverlener en de patiënt: de patiënt wordt door de zorgverlener geïnformeerd over de ziekte, de prognose en de behandelmogelijkheden, zodat de patiënt voorkeuren kan ontwikkelen voor de verschillende behandelmogelijkheden, en deze voorkeuren meegenomen kunnen worden in de keuze. Keuzehulpen hebben als doel om dit proces te ondersteunen. Om de kwaliteit van het ontwikkelingsproces van keuzehulpen te waarborgen beveelt de *International Patient Decision Aid Standards* aan, om de volgende stappen te doorlopen in de ontwikkeling: 1) vaststellen van het doel en de doelgroep voor de keuzehulp; 2) vormen van een stuurgroep bestaande uit klinische experts en patiënten; 3) in kaart brengen van de informatie die patiënten nodig hebben om een keuze te kunnen maken, ook volgens zorgverleners; 4) in kaart brengen van de behandelmogelijkheden op basis van wetenschappelijk en klinisch bewijs; 5) ontwikkelen van een prototype; 6) testen van de begrijpelijkheid en bruikbaarheid van het prototype (alfa-pilot test), en 7) testen van de haalbaarheid van het implementeren van de keuzehulp in de klinische praktijk (bèta-pilot test).

Deel I van dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en pilot test van een keuzehulp die dient om patiënten met RRMS of CIS en hun zorgverleners te ondersteunen in het Samen Beslissen over de behandeling met ziektemodulerende medicijnen. Hierbij zijn de aanbevolen stappen van de *International Patient Decision Aid Standards* gevolgd.

Hoofdstuk 2 brengt in kaart welke informatie over ziektemodulerende medicijnen patiënten nodig hebben om een keuze voor een behandeling te kunnen maken. Dit om te bepalen

welke informatie opgenomen moet worden in de keuzehulp. Verschillende stappen zijn doorlopen. Door middel van drie focusgroepen met RRMS-patiënten (N=19) is geïdentificeerd welke eigenschappen van ziektemodulerende medicijnen de keuze van patiënten beïnvloeden. Een nominale groepstechniek is toegepast in deze focusgroepen om een volledige lijst van eigenschappen samen te stellen. Vervolgens is een *best-worst scaling* vragenlijst ontwikkeld om de geïdentificeerde eigenschappen te prioriteren aan de hand van hun belangrijkheid bij de keuze. Deze vragenlijst bestond uit 17 keuzevragen. In elke vraag is aan de patiënt gevraagd om uit een rijtje van vijf eigenschappen te kiezen welke hij/zij het belangrijkste en minst belangrijkst vindt om mee te nemen in de keuze voor een ziektemodulerend medicijn. Op basis van de antwoorden is een relatieve belangrijkheidsscores per eigenschap berekend.

Op basis van de resultaten uit de focusgroepen werden 27 eigenschappen geïdentificeerd en opgenomen in de *best-worst scaling* vragenlijst. Relatieve belangrijkheidsscores waren het hoogst voor effect van het medicijn op ziekteachteruitgang (gemiddelde score: 9.64, 95% betrouwbaarheidsinterval [9.48-9.81]), de kwaliteit van leven (score: 9.21 [9.00-9.42]), het aantal relapses (score: 7.76 [7.39-8.13]), ernst van de bijwerkingen (score: 7.63 [7.33-7.94]) en ernst van de relapses (score: 7.39 [7.06-7.73]). Er zijn verschillen gevonden in de belangrijkheidsscores voor eigenschappen op basis van verschillende subgroepen van patiënten met bepaalde karakteristieken, zoals hun ervaring met ziektemodulerende medicijnen. Exploratieve subgroepanalyses lieten zien dat de belangrijkheidsscores voor eigenschappen gerelateerd aan bijwerkingen statistisch hoger waren voor patiënten die geen ervaring hadden met het gebruik van ziektemodulerende medicijnen dan voor patiënten die wel eerder al een medicijn gebruikt hadden ( $p < .001$ ). Deze studie laat zien, dat patiënten effectiviteit en bijwerkingen, gemiddeld, het belangrijkste vinden om in hun overweging mee te nemen bij het maken van een keuze voor een ziektemodulerend medicijn, maar ook dat er sprake is van heterogeniteit in de patiëntvoorkeuren.

In **Hoofdstuk 3** van dit proefschrift is beschreven welke informatie over ziektemodulerende medicijnen in de keuzehulp opgenomen moet worden volgens zorgverleners, dus volgens neurologen en MS-verpleegkundigen. Zorgverleners kunnen namelijk mogelijk niet juist inschatten wat de voorkeuren van de individuele patiënt zijn. Daarom vergelijkt de studie beschreven in **Hoofdstuk 3** het perspectief van zorgverleners met het perspectief van patiënten, zoals verkregen in **Hoofdstuk 2**. Multivariabele lineaire regressieanalyses zijn uitgevoerd om de relatieve belangrijkheidsscores per eigenschap te vergelijken volgens de verschillende perspectieven. Volgens 27 neurologen en 33 MS-verpleegkundigen was veiligheid van het ziektemodulerend medicijn (gemiddelde belangrijkheidsscore (standaarddeviatie): 9.29 ( $\pm 0.92$ )) de belangrijkste eigenschap in de keuze voor de behandeling, op de voet gevolgd door het effect op ziekteachteruitgang (score: 9.27 ( $\pm 1.58$ )), kwaliteit van leven (score: 9.19 ( $\pm 0.83$ )) en het aantal relapses (score: 8.89 ( $\pm 0.88$ )). Weinig verschillen zijn gevonden tussen de perspectieven van neurologen en MS-verpleegkundigen, maar een vergelijking van hun gezamenlijke perspectief met het perspectief van patiënten liet zien dat de belangrijkheidsscore voor veiligheid significant

lagers was volgens de groep patiënten ( $b=-2.59$ ,  $p<.001$ ). Deze studie suggereert daarom dat de perspectieven van neurologen en MS-verpleegkundigen onderling over het belang van de eigenschappen van ziektemodulerende medicijnen in het algemeen overeenstemmen, net als met het perspectief van patiënten, met uitzondering van het belang van veiligheid.

De systematische ontwikkeling van de keuzehulp is verder beschreven in **Hoofdstuk 4**. De online keuzehulp is ontwikkeld om patiënten met RRMS en CIS te ondersteunen in het maken van de behandelkeuze voor één van de ziektemodulerende medicijnen, beschikbaar in Nederland. Een stuurgroep bestaande uit neurologen, MS-verpleegkundigen, patiëntvertegenwoordigers en experts in de ontwikkeling van keuzehulpen is gevormd. Deze stuurgroep gaf op verschillende momenten gedurende de ontwikkeling van de keuzehulp advies. Een online format voor de keuzehulp was noodzakelijk om de benadering van *multi-criteria decision analysis* (MCDA) in de keuzehulp in te bouwen. MCDA kan de cognitieve belasting verminderen: het afwegen van een groot aantal verschillende behandelmogelijkheden met ieder zijn eigen eigenschappen, die ook nog kunnen conflicteren kan een moeilijke taak zijn. In de MCDA-keuzehulp voert de patiënt persoonlijke en medische informatie, zoals geslacht en type MS. Deze informatie kan namelijk van invloed zijn op de medicijnen waarvoor de patiënt in aanmerking komt. Op basis van deze informatie worden de medicijnen, waarvoor de patiënt niet in aanmerking komt, uitgefilterd. Ook selecteert de patiënt welke eigenschappen van ziektemodulerende medicijnen hij/zij van belang vindt in de keuze voor een medicijn en geeft iedere eigenschap een weging door een belangrijkheidsscore toe te kennen. De patiënt kan hierbij kiezen uit eigenschappen die op basis van de onderzoeken uit **Hoofdstukken 2 en 3** geselecteerd zijn. Een uitgebreide literatuurstudie naar de effecten en nadelige gevolgen van het gebruik van ziektemodulerende medicijnen is uitgevoerd. De resultaten van deze studie zijn gevalideerd door de stuurgroep. Daarna zijn deze resultaten in de keuzehulp opgenomen om de verschillende ziektemodulerende medicijnen te beschrijven aan de hand van hun eigenschappen. De keuzehulp vergelijkt het belang van de eigenschap (zoals gescoord door de patiënt) met de mate waarin elk medicijn presteert op iedere eigenschap. Op basis van deze vergelijking geeft de keuzehulp een ranking weer van de medicijnen die het best tot het minst overeenkomen met wat de patiënt belangrijk vindt. Bovendien kan de patiënt de prestatie van elk medicijn op een specifieke eigenschap vergelijken met de andere medicijnen beschikbaar voor deze patiënt.

Nadat de ontwikkeling van een initieel prototype van de keuzehulp was afgerond, is een alfa pilot test uitgevoerd onder MS-patiënten en zorgverleners in drie rondes van interviews (**Hoofdstuk 4**). Zowel patiënten als zorgverleners hadden een positieve houding over het potentieel van de keuzehulp om het proces van Samen Beslissen te ondersteunen, maar zij rapporteerden ook verschillende verbeterpunten. Deze verbeterpunten betroffen de inhoud en verwoording, de methoden die gehanteerd werden om de belangrijkheid van eigenschappen te scoren en de presentatie van de eindresultaten van de keuzehulp. Op basis van de opmerkingen is de keuzehulp aangepast. Verdere ontwikkeling van de

keuzehulp is vereist om de rankings van de keuzehulp te verifiëren, inclusief de onzekerheid over de puntschattingen, en de begrijpelijkheid van de keuzehulp te verbeteren door evaluatie van de benodigde gezondheidsvaardigheden en adaptatie van de manier waarop de keuzehulp aangeboden wordt aan de patiënt. Vervolgens dient de haalbaarheid van de implementatie in de klinische praktijk onderzocht te worden in een bèta-pilot test.

Deel II van dit proefschrift had als doel om de ontwikkeling van en onderzoek naar gezondheidsdiensten voor MS, - die online worden aangeboden - zoals zelfmanagementapplicaties en keuzehulpen, te informeren.

Hoofdstuk 5 beschrijft een vroege economische evaluatie om de potentiële kosteneffectiviteit van Samen Beslissen voor behandeling van RRMS in vergelijking met reguliere zorg te bepalen. Deze modelmatige economische evaluatie is uitgevoerd over een levenslange tijdshorizon vanuit een maatschappelijk perspectief. Een eerder ontwikkeld model dat de kosteneffectiviteit van verschillende ziektemodulerende medicijnen voor RRMS vergeleek met geen behandeling (ofwel ondersteunende zorg zonder medicatie) is aangepast om drie potentiële effecten van Samen Beslissen te modelleren: 1) een verandering in de keuze voor het initiële ziektemodulerende medicijn; 2) verbeterde volharding door patiënten met het gekozen medicijn; en 3) een verbetering in therapietrouw aan het gekozen medicijn. Resultaten van een scenario dat de drie effecten combineert zijn verder geëvalueerd in sensitiviteitsanalyses. Een referentiewaarde-analyse (*threshold analysis*) is uitgevoerd om te schatten wat de maximale kosten van Samen Beslissen per patiënt mogen zijn, wil de interventie Samen Beslissen nog kosteneffectief zijn. Elk effect apart en gecombineerd resulteerde in een toename in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (*quality-adjusted life years*, QALYs) en een toename in de kosten wanneer Samen Beslissen zou worden toegepast in plaats van reguliere zorg. De toename in kosten werd primair veroorzaakt door een toename in het gebruik van ziektemodulerende medicijnen. Het gecombineerde scenario resulteerde in een toename van 1,12 QALYs en €20.009 meer kosten gerelateerd aan de gezondheidstoestand van de patiënt. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) was 17.875 per extra QALY. Bij een referentiewaarde waarbij de maatschappij maximaal €50.000 extra zou willen betalen voor een extra QALY is er een kans van 98.5% dat Samen Beslissen kosteneffectief is, ofwel dat de IKER lager of gelijk aan de referentiewaarde is. De IKER bleek echter gevoelig voor veranderingen in medicijnkosten, risico op ziekteprogressie, de disconteringsvoet en het perspectief. Samen Beslissen mag maximaal €23.639 kosten bij een referentiewaarde van €50.000 per extra QALY. Geconcludeerd is dat Samen beslissen de potentie heeft om kosteneffectief te zijn als interventie om keuzes te maken in ziektemodulerende medicijnen. Als apart gekeken wordt naar de drie mogelijke effecten van Samen Beslissen, dan wordt de kosteneffectiviteit meest beïnvloed door een toename in de volharding van patiënten met het gekozen medicijn. Nu nieuwe initiatieven worden onderzocht om een toename in het toepassen van Samen Beslissen te bewerkstelligen, informeert deze studie klinici en beleidsmaker over de potentiële economische waarde van

investeringen in Samen Beslissen. Daarnaast laat deze studie zien dat data over het effect van Samen Beslissen op voortijdig stoppen met medicatie, verzameld buiten gecontroleerde studies om, nodig is.

Hoofdstuk 6 focust op het optimaliseren van *direct-to-patient* onderzoek dat plaatsvindt via online vragenlijsten. Patiënten kunnen zichzelf opgeven voor dit type onderzoek, zonder tussenkomst van een zorgverlener. Omdat MS-patiënten over het algemeen relatief actief zijn op internet, kan online afname van vragenlijsten een optie zijn in onderzoek. Dit resulteert in efficiënte verzameling en verwerking van data. Missende data of het te laat invullen van vragenlijsten door patiënten kan de kwaliteit van de studieresultaten beïnvloeden. Data van de Nederlandse MS studie zijn geanalyseerd om na te gaan in hoeverre patiënten zelfevaluatievragenlijsten van verschillende frequenties en tijdsduur invullen volgens het vooraf bepaalde invulschema. In het onderzoek werden twee typen invulschema's gehanteerd die verschillen ten aanzien van lengte van de vragenlijst en de frequentie waarmee de vragenlijst ingevuld dient te worden. De vragenlijst *MS Impact Profile* (MSIP) met 36 items brengt functioneringsproblemen in kaart. De *MS Quality of Life-54* (MSQoL-54) met 54 items meet gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Beide vragenlijsten typeerden het eerste invulschema en werden in het onderzoek elke zes maanden ingevuld. De Medication and Adherence vragenlijst brengt in kaart welke medicijnen een patiënt gebruikt en in welke mate de patiënt therapietrouw is in het gebruik van het medicijn. Deze vragenlijst typeerde het tweede invulschema en werd elke maand ingevuld door patiënten. Daarnaast is de *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) eenmalig telefonisch afgenomen door een ervaren verpleegkundige. Voor beide invulschema's is nagegaan in hoeverre patiënten het invulschema naleefden. Dat wil zeggen dat het percentage patiënten dat alle vragenlijsten in de eerste twee jaar van het onderzoek ingevuld heeft in kaart is gebracht en het percentage patiënten dat alle vragenlijsten ingevuld heeft binnen een vooraf vastgestelde tijdslimiet. Ook is nagegaan of er een relatie is tussen het naleven van het invulschema en het moment van afnemen van de EDSS. Er is geen verschil gevonden tussen de twee typen invulschema's in het percentage patiënten dat alle vragenlijsten had ingevuld over een periode van twee jaar. Patiënten vulden de laagfrequente lange vragenlijst (functioneringsproblemen en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven) wel vaker (85,5%) binnen de vooraf vastgestelde tijdslimiet in dan de hoogfrequente korte vragenlijst (25,5%). Daarnaast lieten de studieresultaten zien dat patiënten vaker alle vragenlijsten invulden indien zij binnen 6 maanden na starten met het onderzoek contact hadden gehad met een verpleegkundige ten behoeve van de afname van de EDSS (OR 1,810, 95% CI 0,999-3,280). Dit suggereert dat persoonlijk contact met een onderzoeker aan het begin van direct-to-patient studies mogelijk de naleving van de invulschema's positief beïnvloedt.

Het laatste hoofdstuk van dit proefschrift (Hoofdstuk 7) vat de belangrijkste bevindingen samen en bespreekt methodologische overwegingen en beperkingen. Daarnaast zijn de implicaties voor verdere ontwikkeling en onderzoek over keuzehulp en implicaties voor

de klinische praktijk en beleid weergegeven. Samenvattend beschrijft dit proefschrift de systematische ontwikkeling van een keuzehulp voor ziektemodulerende medicijnen voor MS. Verdere ontwikkeling en onderzoek in de effecten van de keuzehulpen is echter nodig. Hierbij dient begonnen te worden bij het optimaliseren van de inhoud van de keuzehulp, gevolgd door bèta-pilot testen, om de inhoud en implementatiestrategie verder te kunnen optimaliseren. Vervolgens dient een (kosten-)effectiviteitsstudie uitgevoerd te worden om de waarde van de keuzehulp voor de klinische praktijk vast te stellen, dat uiteindelijk kan motiveren tot brede implementatie van de keuzehulp.